

## ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА НА ФОРМИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., СЧАСТЛИВЕНКО А.И., ПРОКОШИНА Н.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 17-27.

## THE IMMUNE SYSTEM IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION. LITERATURE REVIEW

VYKHRYSTENKA L.R., SCHASTLIVENKO A.I., PRAKOSHYN A.N.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):17-27.

### Резюме.

В статье представлены современные исследования, посвященные изучению роли системы иммунитета в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Многие научные исследования улучшили понимание молекулярных механизмов формирования АГ и позволили оценить вклад факторов и клеток врожденного иммунитета, таких как система комплемента, антигенпрезентирующие клетки и рецепторы распознавания образов; и адаптивного иммунитета, представленного В- и Т-лимфоцитами, включая субпопуляции Т-хелперов (Th) 1 типа, Th2, Th17, Т-регуляторные клетки, Т-цитотоксические клетки; а также цитокинов, регулирующих иммунный ответ посредством межклеточного и межсистемного взаимодействия.

Результаты обзора литературы убедительно свидетельствуют, что модуляция иммунного ответа может снизить риск формирования АГ и повреждения органов-мишеней. Несколько клинических исследований в этой области, проведенных в последние годы, позволяют прогнозировать внедрение результатов и достижений из общей иммунологии в клиническую медицину.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, ангиотензин II, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, цитокины.

### Abstract.

The article presents modern studies on the role of the immune system in the pathogenesis of arterial hypertension (AH). Many scientific researches have improved the understanding of the molecular mechanisms of hypertension development and made it possible to evaluate the contribution of factors and cells of innate immunity, such as the complement system, antigen-presenting cells, and pattern recognition receptors; and those of adaptive immunity represented by B- and T-lymphocytes, including subpopulations of T-helper (Th) type 1, Th2, Th17, T-regulatory cells, T-cytotoxic cells; as well as cytokines that regulate the immune response through intercellular and intersystemic interaction.

The results of this literature review convincingly indicate that modulation of the immune response may reduce the risk of arterial hypertension development and target-organ damage. Several clinical studies in this field, conducted recently enable the prognostication of the introduction of results and achievements from general immunology into clinical medicine.

*Key words:* arterial hypertension, angiotensin II, innate immunity, adaptive immunity, cytokines.

Артериальная гипертензия (АГ) является социально-значимым и широко распространенным заболеванием в мире. Стандартизированная по возрасту распространенность АГ в мире

составляет среди мужчин 24,1% и 20,1% среди женщин, а в странах Центральной и Восточной Европы, как и в странах Африки и Азии, сохраняется высокая распространенность АГ, которая

наблюдается более чем у трети населения [1]. АГ рассматривается как полиэтиологическое заболевание, при котором ни одна из существующих патогенетических теорий полностью не объясняет все причины повышения артериального давления (АД), и более чем в 90% случаев классифицируется как эссенциальная АГ [2]. Одним из перспективных и пока недостаточно изученным направлением является определение роли системы иммунитета (СИ) в патогенезе АГ [3].

Целью статьи является обзор литературных данных, посвященных иммунным механизмам формирования АГ.

### Участие врожденного иммунитета в развитии АГ

Врожденный иммунитет (естественный) является первой линией защиты СИ от вторжения патогенных микроорганизмов, обеспечивает первичную воспалительную реакцию организма на антиген, в отличие от вторичной специфической реакции на определенный антиген опосредованной приобретенным (адаптивным, специфическим) иммунитетом. Основными клеточными компонентами врожденного иммунитета являются гранулоциты, макрофаги, тучные клетки, естественные киллеры, Т $\gamma\delta$ - и В1 (CD5<sup>+</sup>) – лимфоциты, а наиболее важными гуморальными факторами защиты – система комплемента, цитокины, белки острой фазы и дефензины.

**Система комплемента.** Система комплемента является важным компонентом врожденного звена СИ. Она включает около 20 белков, условно разделенных на группы в связи с их функциями: белки классического пути активации, белки альтернативного пути активации, белки мембраноатакующего комплекса, ряд регуляторных белков, которые циркулируют в крови и тканевой жидкости. Активация комплемента приводит к расщеплению белка С3 и образованию анафилатоксинов С3а и С5а, которые повышают проницаемость сосудистой стенки и являются хемотоксинами, способными активировать различные типы эффекторных клеток.

В экспериментальной модели гипертензии, индуцированной введением ангиотензина II (АТ II), было показано значительное повышение уровней С3а и С5а в сыворотке крови. Лечение с помощью антагониста рецептора С5а предотвращало ремоделирование сердца у мышей, уменьшая гипертрофию кардиомиоцитов и периваску-

лярный фиброз [4].

В другом исследовании было установлено, что С3-компонент индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосудов, а активность комплемента имеет прямую корреляционную связь с уровнями АТ II и систолического АД [5].

**Естественные киллеры и врожденные лимфоидные клетки.** Семейство врожденных лимфоидных клеток (innate lymphoid cells, ILC) подразделяется на три подгруппы: ILC1, включающие в себя клетки естественных киллеров (natural killer, NK), ILC2 и ILC3, которые отличаются по продукции цитокинов, использованию транскрипционных факторов и функциональным характеристикам [6]. В отсутствие антиген-специфических рецепторов, ILC распознают молекулярные паттерны стрессовых и поврежденных клеток, а также патоген-ассоциированные молекулы образа микробов с помощью набора активирующих и ингибирующих рецепторов.

NK являются классическими эффекторными лимфоцитами врожденного иммунитета, оказывающими цитотоксическое действие на клетки-мишени. В исследовании S. Kossmann и соавт. [7] сообщается о миграции NK в стенку аорты при АТ II - индуцированной гипертензии, где они продуцируют интерферон-гамма (INF- $\gamma$ ). Снижение количества NK уменьшало АТ II - индуцированную эндотелиальную дисфункцию. Роль других врожденных лимфоидных клеток в формировании АГ до настоящего времени остается неопределенной.

К врожденному звену СИ относятся субпопуляции Т-клеток, распознающие антиген без участия молекул HLA (human leukocyte antigens) I класса, включающие  $\gamma\delta$ -Т-клетки (экспрессируют рецептор Т-клеток  $\gamma\delta$ -цепей), NK-Т-клетки, несущие на поверхности маркеры NK и Т-лимфоцитов, и инвариантные Т-клетки, связанные со слизистой оболочкой. Установлено, что  $\gamma\delta$ -Т-клетки являются основным источником интерлейкина 17 (interleukin 17, IL-17) при гипертензии. Уровень изоформы IL-17A в Т-клетках повышается при гипертензии, индуцированной введением мышам АТ II, а также у пациентов с АГ [8].

**Макрофаги и моноциты.** Клетки миелоидного происхождения – моноциты, макрофаги, гранулоциты и дендритные клетки являются основными эффекторными клетками врожденного звена СИ. Активные формы кислорода, проду-

цируемые макрофагами, изменяют сосудистую реактивность и вместе с матриксными металлопротеиназами способствуют ремоделированию сосудов. Поглощение макрофагами окисленных липопротеидов низкой плотности приводит к образованию пенистых клеток и представляет собой раннюю стадию атерогенеза. Кроме того, макрофаги являются потенциальными источниками провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) и IL-6, значение которых в формировании и поддержании АГ в настоящее время доказано [9].

P. Wenzel и соавт. [10] показали, что в моделях индуцированной гипертензии (солезависимой и АТ II - зависимой) элиминация моноцитов / макрофагов или ингибирование их активации снижает уровень повышенного АД. Состояние моноцитов / макрофагов отражает минимальные нарушения гомеостаза в организме человека, характерные для ранних стадий формирования атеросклероза, АГ и сахарного диабета II типа.

Значение макрофагов, дендритных клеток, моноцитов для контроля уровня АД было продемонстрировано в экспериментальных работах по пересадке костного мозга [11]. Так, пересадка костного мозга, содержащего эти клетки, от крыс со спонтанной гипертензией линии SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) нормотензивным крысам Вистар (Wistar) увеличивало уровень АД у последних.

В работе А.Е. Norlander и соавт. [3] получены данные, подтверждающие, что активация моноцитов / макрофагов,  $\gamma\delta$ -Т-клеток, NK и ILC усиливает гипертензивное повреждение почек.

**Антигенпрезентирующие клетки.** Активация врожденного иммунитета через антигенпрезентирующие клетки (antigen – presenting cell, APC) является обязательным и инициирующим этапом специфического иммунного ответа. К APC относят макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, интердигитирующие клетки, В-лимфоциты. APC расщепляют антигены до пептидов и представляют их в комплексах гистосовместимости, которые распознаются Т-клеточными рецепторами. Для полной активации Т-клеток необходима костимуляция рецептора CD28 на Т-клетках с лигандами B7 (CD80 и CD86) на APC. В отсутствие костимуляции часто происходит апоптоз Т-клеток. Регуляция активации Т-лимфоцитов осуществляется цитотоксическим антигеном 4 лимфоцитов (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA4), экспрессируемым

на Т-клетках, который связывается с лигандами B7 на APC и предотвращает их взаимодействие с CD28.

В эксперименте установлено значение костимуляции Т-клеток для гипертензии. Введение мышам абатацепта – биологического лекарственного средства, представляющего собой химерные молекулы, состоящие из CTLA4, связанного с иммуноглобулином, предотвращало развитие гипертензии [12].

Показано, что истощение APC (макрофагов, нейтрофилов) или ингибирование их накопления замедляло прогрессирование экспериментальной гипертензии [13].

Недавние эксперименты определили связь между окислительным стрессом и активацией СИ при гипертензии. Одним из основных ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, является никотинамид аденин динуклеотид фосфоатоксидаза (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), используемая фагоцитами для синтеза супероксида. Показано, что активация NADPH-оксидазы в APC увеличивает продукцию активных форм кислорода в ответ на различные гипертензивные стимулы и ингибирование этого фермента уменьшает сосудистое воспаление при гипертензии [14]. Установлена роль дендритных клеток в стимуляции Т-клеток путем продукции высокореактивных изокетальных белков – продуктов окисления липидов. Эти изокетал-модифицированные белки способствуют секреции дендритными клетками провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23, вызывают пролиферацию и активацию Т-клеток, способствуя, тем самым, прогрессированию АГ [15].

В исследовании D. Macconi и соавт. [16] демонстрируется, что белки теплового шока и продукты расщепления альбумина в дендритных клетках проксимальных канальцев почек запускают адаптивный иммунный ответ и усиливают гипертензию.

**Толл-подобные рецепторы.** Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) экспрессируются на различных клетках СИ и клетках многих органов и тканей, включая эндотелий, эпителий слизистых оболочек, кардиомиоциты, эпителиальные клетки клубочков и канальцев почек, кератиноциты, астроциты, нейроны и клетки микроглии [17].

TLR распознают и взаимодействуют с патоген-ассоциированными молекулярными

паттернами и дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – это компоненты клеточной стенки бактерий и грибов (липополисахариды, липопротеины, пептидогликан,  $\beta$ -глюкагон), или микробные нуклеиновые кислоты и белки (флагеллин, профилин), а дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны – эндогенные молекулы, которые начинают синтезироваться при инфекции или ином клеточном дистрессе (нарушение ионного баланса клетки, некротическая гибель собственных клеток) [18].

Основной функцией TLR является запуск сигнальных путей цитокиновых генов, приводящий к повышению синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  и др.), хемокинов, экспрессии индуцибельной NO-синтазы и продукции активных форм кислорода. Лиганды TLR активируют ядерный фактор каппа В (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) – фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В работе В. Rodriguez-Iturbe и соавт. [18] показано, что ингибирование NF- $\kappa$ B снижает уровень АД и уменьшает повреждение почек.

Одним из аспектов участия TLR в развитии АГ является тождественность агонистов, которые активируют данные рецепторы. Множественные продукты деградации клеток, включая внутриклеточные белки, в частности белки теплового шока, фибронектин, фибриноген и другие, называемые аларминами (от англ. alarm – опасность, тревога), а также пурины и нуклеиновые кислоты, являются предполагаемыми агонистами для TLR. Считается, что при АГ первоначальное повреждение тканей повышенным АД приводит к образованию аларминов, которые передают информацию, напоминающую сигналы, идущие от эндогенных источников повреждения. Вступающие в апоптоз клетки высвобождают эндогенные молекулы, которые поступают во внеклеточное пространство и инициируют неинфекционный воспалительный ответ [19].

Предположительно, пролиферация гладкомышечных клеток в стенке сосудов под действием секреции TNF- $\alpha$  происходит через механизм, связанный с TLR4. Данный тип рецептора был повышен у крыс со спонтанной гипертензией, при этом лечение антителом против TLR4 снижало АД [20]. TLR4 экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов аорты у мышей и его инактивация олигонуклеотидом предотвращает

экспериментальную гипертензию [21]. Сообщается о повышении экспрессии TLR4 в периферических моноцитах у пациентов с АГ [22].

**NOD-подобные рецепторы.** NOD-подобные рецепторы (nod-like-receptors, NLR) принадлежат к семейству паттерн-распознающих рецепторов и выполняют функцию, аналогичную TLR. Показано, что у человека имеется полиморфизм гена NLRP3, связанный с АГ [23]. NLRP3 совместно с другими внутриклеточными белками инициирует каскад, приводящий к синтезу IL-1 $\beta$  и активации врожденного звена СИ, что установлено в экспериментальных моделях АГ и в исследованиях *in vitro* на моноцитах беременных женщин с преэклампсией.

Механизмы участия TLR и NLR в формировании АГ в настоящее время продолжают активно изучаться.

### Адаптивный иммунитет и артериальная гипертензия

**Тимус.** Активация и дифференциация лимфоцитов связана с тимусом. Показано, что у крыс со спонтанной гипертензией линии SHR через 5 недель после рождения формировались высокие уровни АД, а максимальные уровни АД развились через 15-20 недель. Трансплантация тимуса от новорожденных нормотензивных крыс линии Wistar крысам линии SHR задерживала развитие гипертензии от 5 до 32 недель и снижала уровни АД. Кроме того, после внутрибрюшных инъекций экстракта клеток тимуса также наблюдалось снижение уровня АД у взрослых особей линии SHR [24].

В работе S.D. Crowley и соавт. [25] установлено, что у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом гипертензия не развивалась.

**Т-лимфоциты.** Основные эффекторные клетки адаптивного иммунитета представлены Т-лимфоцитами, несущими на своей мембране молекулы CD4 (Т-хелперы, Th) или молекулы CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), и В-лимфоцитами.

В работе А.Е. Norlander и соавт. [3] показано накопление Т-клеток и моноцитов / макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины, преимущественно в адвентиции сосудов и периваскулярной жировой ткани, а также в мозговом веществе и коре почек, что сопровождалось высоким уровнем АД.

В экспериментальных работах на мышах

и крысах было показано ослабление развития гипертензии при нокауте гена, активирующего рекомбиназы 1 и 2 (recombinase activating genes, RAG-1 и RAG-2), которые кодируют рецептор Т-клетки и иммуноглобулины [26].

D.W. Trott и соавт. [27] определили, что цитотоксические CD8<sup>+</sup>-клетки продуцируют IFN- $\gamma$  и накапливаются в почках, причем у мышей без CD8<sup>+</sup>-клеток развивался менее выраженный гипертензивный ответ на введение АТ II в сравнении с мышами без CD4<sup>+</sup>-клеток.

Сообщается, что у пациентов молодого возраста с АГ повышено содержание циркулирующих CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-клеток с дефицитом CD28 (лиганд CD80 и CD86 на APC), вырабатывающих избыточное количество IFN- $\gamma$ , перфорина и гранзима [28]. Напротив, потеря костимулирующих рецепторов стареющими Т-клетками исключала их активацию, но сопровождалась повышенным синтезом IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ .

Под влиянием АТ II наблюдается увеличение количества CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> – Т-хелперов, клеток памяти (CD45RO) в почках, а также активация В-клеток, возрастание сывороточного иммуноглобулина класса G [26]. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные указывают на то, что АТ II обладает цитокиноподобной активностью, стимулирует продукцию цитокинов, запускающих развитие воспаления и экспрессию молекул клеточной адгезии на лейкоцитах [29].

После распознавания антигенного пептида, представленного в комплексе с молекулами HLA-системы, наивные Т-хелперы начинают дифференцироваться в субпопуляции Т-хелперов: Th1, Th2, Th9, Th17, регуляторные Т-лимфоциты (Treg). В зависимости от патогена и цитокинового микроокружения возможна преимущественная активация разных типов эффекторных клеток, ответственных за определенный комплекс реакций. Данные экспериментальных исследований показали ключевую роль Th1, Th2, Th17 и Treg в развитии гипертензии. При АГ отмечается дисбаланс между Th1 и Th2 типа в сторону преобладания активности Th1, который реализует свою активность посредством секреции IFN- $\gamma$ . Сообщается, что уровень сывороточного IFN- $\gamma$  увеличивался у пациентов с АГ, как и уровень IL-17, продуцируемого Th17, при этом количество Th2 и уровень IL-4 снижались [30]. Однако в других клинических исследованиях не было обнаружено

изменений уровня IL-4 у пациентов с АГ [31].

Полагают, что высокое потребление соли может вызвать общий дисбаланс иммунного гомеостаза путем стимулирования активации Т-клеток, что характерно для солезависимой АГ [32]. В исследовании M. Kleinewietfeld и соавт. [33] описано влияние хлорида натрия на поляризацию Т-хелперов в Th17-фенотип.

В работе Z. Liu и соавт. [34] сообщалось, что повышенный уровень Th17 у пациентов с АГ с атеросклеротической бляшкой сонной артерии может быть снижен приемом телмисартана и розувастатина.

Th17 активируются с образованием IL-17, IL-21, IL-22. Основным цитокином Th17 является IL-17, имеющий несколько изоформ (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F), наиболее распространенные из которых – IL-17A и IL-17F. В контролируемых клинических исследованиях выявлено возрастание в сыворотке крови уровня IL-17 и циркулирующих Th17 у пациентов с АГ [30].

В экспериментальной работе показано, что для пролиферации Th17 необходимы IL-23 и IL-6. Так, мыши, лишённые IL-6, имеют более низкие уровни АД и эндотелиальной дисфункции [35].

**Т-регуляторные клетки.** Т-регуляторные клетки составляют 5-10% от всех CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, имеют фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, продуцируют иммуносупрессивные цитокины IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Было показано, что повышение уровня Treg при АТ II- и альдостерон-индуцированной гипертензии снижает уровень АД [36].

У крыс с экспериментальной гипертензией наблюдалось резкое увеличение Th17 и снижение Treg в сыворотке крови. Лечение моноклональными антителами против IL-17A снижало уровень АД и отложение коллагена I типа в сосудах сердца и почек [37].

**В-лимфоциты.** Некоторые исследования показывают увеличение сывороточных иммуноглобулинов у пациентов с АГ [38].

У мышей с дефицитом рецептора фактора, активирующего В-лимфоциты (B cell-activating factor receptor, BAFF-R), не наблюдалась АГ в ответ на введение АТ II, но ответ восстанавливался при переносе В-клеток, экспрессирующих BAFF-R [39].

## Цитокины и артериальная гипертензия

Цитокины представляют собой белково-пептидные факторы, секретируемые клетками врожденного и адаптивного иммунитета, осуществляющие регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий в организме. К наиболее значимым для АГ цитокинам относят TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-17 и IL-10.

**Фактор некроза опухоли альфа.** TNF- $\alpha$  продуцируется Т-лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными и нейрональными клетками. Во многих экспериментальных работах показано, что TNF- $\alpha$  является основным цитокином, повышающим АД и повреждающим почки. Он ухудшает способность эндотелия продуцировать NO, что приводит к сужению сосудов и задержке натрия [40]. На различных моделях гипертензии показано, что блокада TNF- $\alpha$  его антагонистом – этанерцептом снижает АД и уменьшает повреждение почек. Однако при лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями антагонистами TNF- $\alpha$  эффекты снижения АД не подтверждаются.

Известно о взаимодействии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 с системами, регулирующими АД, а именно с симпатической нервной системой и ренин-ангиотензин альдостероновой системой [41]. Ангиотензин II усиливает синтез IL-6 и TNF- $\alpha$ , активирует NF- $\kappa$ B. Введение антител к IL-6 приводит к снижению инфильтрации почек моноцитами / макрофагами, уменьшает гломерулосклероз и протеинурию [42].

**Интерферон  $\gamma$ .** INF- $\gamma$  является основным цитокином Th1, вырабатывается CD8<sup>+</sup>-клетками, естественными киллерами. Обнаружено увеличение INF- $\gamma$ -образующих Т-клеток у мышей с гипертензией [43].

Было высказано предположение, что инфильтрирующие почечные каналцы Т-лимфоциты секретируют INF- $\gamma$  и могут модулировать локальную выработку ангиотензиногена в клетках почечных проксимальных канальцев. Ангиотензиноген затем превращается в АТ I и АТ II в эпителиальных клетках канальцев, что усиливает реабсорбцию натрия и способствует развитию гипертензии [44].

**Интерлейкин 1 $\beta$ .** IL-1 $\beta$  продуцируется клетками врожденного иммунитета. Его роль в формировании гипертензии была доказана в работах, демонстрирующих, что ингибирование IL-1 или блокада рецепторов к IL-1 оказывает гипотензивное действие [45]. В связи с наличием

лекарственных средств, блокирующих рецептор IL-1 (анакинра, канакинумаб), применяемых при иммуновоспалительных заболеваниях, большой интерес представляют дальнейшие исследования по изучению возможности использования этих препаратов при лечении АГ.

**Интерлейкин-6.** Провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин IL-6 продуцируется клетками врожденного иммунитета и Th1. Под действием IL-6 происходит дифференцировка В-лимфоцитов и активация Т-клеток. Доказано участие IL-6 в повреждении органов-мишеней при АГ. Так, блокирование IL-6 у мышей уменьшало повреждение почек и вызывало снижение АД [42].

Обнаружено, что уровень IL-6 имеет прямо пропорциональную корреляцию с уровнем АД и снижается при лечении блокаторами АТ II [46]. Введение АТ II лицам без АГ увеличивает уровень IL-6, который снижался под действием антагониста альдостерона (спиронолактон) [47]. Возможности иммунотерапии блокаторами IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) при АГ до настоящего времени не изучались.

**Интерлейкин 17.** IL-17 является провоспалительным цитокином, продуцируется Th17 - субпопуляцией CD4<sup>+</sup>-клеток, в меньшей степени – врожденными Т-лимфоцитами с  $\gamma$ - и  $\delta$ -рецепторами, естественными киллерами, CD8<sup>+</sup> - Т-клетками и В-лимфоцитами.

Было обнаружено, что ангиотензин II - индуцированная гипертензия не поддерживается у IL-17 - дефицитных мышей, а высокий уровень IL-17 может координировать воспалительный ответ при гипертензии, повышая инфильтрацию сосудистой стенки лейкоцитами и Т-клетками [48].

Совместное введение IL-17 с TNF- $\alpha$  повышало экспрессию хемокинов (CXCL2, CCL5, CCL7, CCL8 и др.), а введение IL-17 повышало уровень иммуносупрессивного цитокина IL-10 и способствовало ослаблению АТ II - индуцированной гипертензии [49]. Однако в отношении эффектов действия хемокина CCL5 имеются и противоположные результаты.

Высвобождаясь из Th17 и Th1, IL-17A совместно с IFN- $\gamma$  активируют ренин-ангиотензин альдостероновую систему, могут стимулировать или активировать транспортные каналы в проксимальных и дистальных извитых канальцах почек, вызывают задержку натрия и воды [8, 43].

**Интерлейкин 10.** IL-10 является противовоспалительным, иммуносупрессивным цитоки-

ном, продуцируется многими клетками СИ, но преимущественно Treg. Существуют экспериментальные доказательства того, что IL-10 оказывает защитное действие при гипертензии, в том числе при гестационной гипертензии [50].

Несмотря на значительный прогресс в понимании роли цитокинов в развитии АГ, остается не полностью выясненным значение цитокинов в регулировании АД.

## Заключение

Представленный обзор исследований, проведенных в последние десятилетия, убедительно демонстрирует важную роль системы иммунитета в формировании АГ и повреждении органов-мишеней. После воздействия АТ II, катехоламинов, повреждающих агентов (механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных и др.) может происходить повреждение эндотелия сосудов, сопровождающееся чрезмерной активацией иммунного ответа, что приводит к инфильтрации периваскулярных областей артерий и артериол моноцитами / макрофагами, эффекторными Т-клетками, секретирующими провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-17 и др.). Для АГ характерно повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, активация воспалительного ответа путем их взаимодействия с регулирующими АД системами (ренин-ангиотензин альдостероновая, вегетативная нервная), а также дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. В целом, это способствует дисфункции и повреждению органов-мишеней.

В дальнейшем актуальным является определение роли конкретных типов клеток и факторов СИ в иммунопатогенезе АГ, изучение молекулярных механизмов ее развития с целью разработки целенаправленной иммунотерапии. Регулирование активности врожденного иммунитета и эффекторных Т- и В-клеток может открыть новые возможности для профилактики и лечения АГ.

## Литература

- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration // *Lancet*. – 2017 Jan. – Vol. 389, N 10064. – P. 37–55.
- 2018 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018 Sep. – Vol. 39, N 1. – P. 3021–3104.
- Norlander, A. E. The immunology of hypertension / A. E. Norlander, M. S. Madhur, D. G. Harrison // *J. Exp. Med.* – 2018 Jan. – Vol. 215, N 1. – P. 21–33.
- Antagonist of C5aR prevents cardiac remodeling in angiotensin II-induced hypertension / C. Zhang [et al.] // *Am. J. Hyperten.* – 2014 Jun. – Vol. 27, N 6. – P. 857–864.
- Ashok, M. L. Complement C3 levels in metabolic syndrome / M. L. Ashok, V. N. Prashanth, K. Hemanth // *Int. J. Basic Med. Science*. – 2017 Jun. – Vol. 7, N 5.
- McKenzie, A. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity / A. McKenzie, H. Spits, G. Eberl // *Immunity*. – 2014 Sep. – Vol. 41, N 3. – P. 366–374.
- Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- $\gamma$ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells / S. Kossmann [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013 Jun. – Vol. 33, N 6. – P. 1313–1319.
- Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / M. S. Madhur [et al.] // *Hypertension*. – 2010 Feb. – Vol. 55, N 2. – P. 500–507.
- Inflammation and apparent treatment-resistant hypertension in patients with chronic kidney disease: the results from the CRIC Study / J. Chen [et al.] // *Hypertension*. – 2019 Apr. – Vol. 73, N 4. – P. 785–793.
- Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction / P. Wenzel [et al.] // *Circulation*. – 2011 Sep. – Vol. 124, N 12. – P. 1370–1381.
- Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension / M. M. Santisteban [et al.] // *Circ. Res.* – 2015 Jul. – Vol. 117, N 2. – P. 178–191.
- Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension / A. Vinh [et al.] // *Circulation*. – 2010 Dec. – Vol. 122, N 24. – P. 2529–2537.
- Macrophage depletion lowers blood pressure and restores sympathetic nerve  $\alpha$ 2-adrenergic receptor function in mesenteric arteries of DOCA-salt hypertensive rats / L. V. Thang [et al.] // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* – 2015 Oct. – Vol. 309, N 7. – P. H1186–H1197.
- Kared, H. T cells and their cytokines in persistent stimulation of the immune system / H. Kared, X. Camous, A. Larbi // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014 Aug. – Vol. 29. – P. 79–85.
- DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension / A. Kirabo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014 Oct. – Vol. 124, N 10. – P. 4642–4656.
- Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides / D. Macconi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009 Jan. – Vol. 20, N 1. – P. 123–130.
- McGettrick, A. F. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation / A. F. McGettrick, L. A. O'Neill // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010 Feb. – Vol. 22, N 1. – P. 20–27.
- Rodriguez-Iturbe, B. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension / B. Rodriguez-Iturbe // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 67, N 3. – P. 477–483.
- Rosin, D. L. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease / D. L. Rosin, M. D. Okusa // *J.*

- Am. Soc. Nephrol. – 2011 Mar. – Vol. 22, N 3. – P. 416–425.
20. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats / G. F. Bomfim [et al.] // Life Sci. – 2015 Feb. – Vol. 122. – P. 1–7.
21. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in L-NAME-induced hypertension / D. Sollinger [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2014 Mar. – Vol. 101, N 3. – P. 464–472.
22. Kleinbongard, P. TNF $\alpha$  in atherosclerosis, myocardial ischemia / reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // Pharmacol. Ther. – 2010 Sep. – Vol. 127, N 3. – P. 295–314.
23. Kunnas, T. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome gene polymorphism rs7512998 (C>T) predicts aging-related increase of blood pressure, the TAMRISK study / T. Kunnas, K. Maatta, S. T. Nikkari // Immun. Ageing. – 2015 Oct. – Vol. 12. – P. 19.
24. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key? / X. Dai [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2018 Jul. – Vol. 42, N 1. – P. 3–12.
25. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension / S. D. Crowley [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010 Apr. – Vol. 298, N 4. – P. R1089–R1097.
26. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T. J. Guzik [et al.] // J. Exp. Med. – 2007 Oct. – Vol. 204, N 10. – P. 2449–2460.
27. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension / D. W. Trott [et al.] // Hypertension. – 2014 Nov. – Vol. 64, N 5. – P. 1108–1115.
28. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension / J. C. Youn [et al.] // Hypertension. – 2013 Jul. – Vol. 62, N 1. – P. 126–133.
29. Шебеко, В. И. Ангиотензин II и «сигналы опасности» для иммунной системы / В. И. Шебеко, Ю. Я. Родионов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 2. – С. 76–83.
30. Circulating Th1, Th2, and Th17 levels in hypertensive patients / Q. Ji [et al.] // Dis. Markers. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7146290.
31. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension / S. R. Mirhafez [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2014 Sep. – Vol. 8, N 9. – P. 614–623.
32. Abais-Battad, J. M. Mechanisms of T-cell activation and pathways of hypertension / J. M. Abais-Battad, N. P. Rudemiller, D. L. Mattson // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2015 Sep. – Vol. 24, N 5. – P. 470–474.
33. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells / M. Kleinsteinwiefeld [et al.] // Nature. – 2013 Apr. – Vol. 496, N 7446. – P. 518–522.
34. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis / Z. Liu [et al.] // Atherosclerosis. – 2014 Mar. – Vol. 233, N 1. – P. 291–299.
35. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage / W. Zhang [et al.] // Hypertension. – 2012 Jan. – Vol. 59, N 1. – P. 136–144.
36. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II - induced microvascular injury by enhancing immune responses / M. O. Mian [et al.] // J. Hypertens. – 2016 Jan. – Vol. 34, N 1. – P. 97–108.
37. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes / C. A. Amador [et al.] // Hypertension. – 2014 Apr. – Vol. 63, N 4. – P. 797–803.
38. High serum immunoglobulin G and M levels predict freedom from adverse cardiovascular events in hypertension: a nested case-control substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // R. Y. Khamis [et al.] // EBioMedicine. – 2016 Jul. – Vol. 9. – P. 372–380.
39. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension / C. T. Chan [et al.] // Hypertension. – 2015 Nov. – Vol. 66, N 5. – P. 1023–1033.
40. Tumor necrosis factor-alpha produced in the kidney contributes to angiotensin II - dependent hypertension / J. Zhang [et al.] // Hypertension. – 2014 Dec. – Vol. 64, N 6. – P. 1275–1281.
41. Цитокины и артериальная гипертензия / Л. Е. Шинетова [и др.] // Вестн. КазНМУ. – 2017. – № 1. – С. 264–268.
42. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats / S. Hashmat [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2016 Sep. – Vol. 311, N 3. – P. F555–F561.
43. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage / W. G. McMaster [et al.] // Circ. Res. – 2015 Mar. – Vol. 116, N 6. – P. 1022–1033.
44. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2007 Sep. – Vol. 59, N 3. – P. 251–287.
45. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 cotransporter in the nephron / J. Zhang [et al.] // Cell. Metab. – 2016 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 360–368.
46. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects / G. Vazquez-Oliva [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2005 Jun. – Vol. 19, N 6. – P. 457–462.
47. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism / J. M. Luther [et al.] // Hypertension. – 2006 Dec. – Vol. 48, N 6. – P. 1050–1057.
48. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / M. S. Madhur [et al.] // Hypertension. – 2010 Feb. – Vol. 55, N 2. – P. 500–507.
49. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension / T. P. Mikolajczyk [et al.] // FASEB J. – 2016 May. – Vol. 30, N 5. – P. 1987–1999.
50. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A. C. Harmon [et al.] // Clin. Sci. (Lond.). – 2016 Mar. – Vol. 130, N 6. – P. 409–419.

Поступила 05.04.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.



## References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan;389(10064):37-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(1):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018 Jan;215(1):21-33. doi: 10.1084/jem.20171773
4. Zhang C, Li Y, Wang C, Wu Y, Du J. Antagonist of C5aR prevents cardiac remodeling in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2014 Jun;27(6):857-64. doi: 10.1093/ajh/hpt274
5. Ashok ML, Prashanth VN, Hemanth K. Complement C3 levels in metabolic syndrome. *Int J Basic Med Science*. 2017 Jun;7(5).
6. McKenzie A, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*. 2014 Sep;41(3):366-374. doi: 10.1016/j.immuni.2014.09.006
7. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, Karbach SH, Schmidgen MI, Brandt M, et al. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- $\gamma$ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jun;33(6):1313-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301437
8. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):500-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094
9. Chen J, Bundy JD, Hamm LL, Hsu CY, Lash J, Miller ER, et al. Inflammation and apparent treatment-resistant hypertension in patients with chronic kidney disease: the results from the CRIC Study. *Hypertension*. 2019 Apr;73(4):785-793. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12358
10. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S, et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *Circulation*. 2011 Sep;124(12):1370-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470
11. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res*. 2015 Jul;117(2):178-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305853
12. Vinh A, Chen W, Blinder Y, Weiss D, Taylor WR, Goronzy JJ, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation*. 2010 Dec;122(24):2529-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930446
13. Thang LV, Demel SL, Crawford R, Kaminski NE, Swain GM, Van Rooijen N, et al. Macrophage depletion lowers blood pressure and restores sympathetic nerve  $\alpha$ 2-adrenergic receptor function in mesenteric arteries of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Oct;309(7):H1186-97. doi: 10.1152/ajpheart.00283.2015
14. Kared H, Camous X, Larbi A. T cells and their cytokines in persistent stimulation of the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2014 Aug;29:79-85. doi: 10.1016/j.coi.2014.05.003
15. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J, et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4642-56. doi: 10.1172/JCI74084
16. Macconi D, Chiabrando C, Schiarea S, Aiello S, Cassis L, Gagliardini E, et al. Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptide. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):123-30. doi: 10.1681/ASN.2007111233
17. McGettrick AF, O'Neill LA. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr Opin Immunol*. 2010 Feb;22(1):20-7. doi: 10.1016/j.coi.2009.12.002
18. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2015;67(3):477-83.
19. Rosin DL, Okusa MD. Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;22(3):416-25. doi: 10.1681/ASN.2010040430
20. Bomfim GF, Echem C, Martins CB, Costa TJ, Sartoretto SM, Dos Santos RA, et al. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 2015 Feb;122:1-7. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.001
21. Sollinger D, Eißler R, Lorenz S, Strand S, Chmielewski S, Aoqui C, et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in L-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar;101(3):464-72. doi: 10.1093/cvr/cvt265
22. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF $\alpha$  in atherosclerosis, myocardial ischemia / reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther*. 2010 Sep;127(3):295-314. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002
23. Kunnas T, Maatta K, Nikkari ST. NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome gene polymorphism rs7512998 (C>T) predicts aging-related increase of blood pressure, the TAMRISK study. *Immun Ageing*. 2015 Oct;12:19. doi: 10.1186/s12979-015-0047-7
24. Dai X, Li H, Chen Y, Wang J, Li J, Wu Feng, et al. Mechanisms in hypertension and target organ damage: Is the role of the thymus key? *Int J Mol Med*. 2018 Jul;42(1):3-12. doi: 10.3892/ijmm.2018.3605
25. Crowley SD, Song YS, Lin EE, Griffiths R, Kim HS, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Apr;298(4):R1089-97. doi: 10.1152/ajpregu.00373.2009
26. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007 Oct;204(10):2449-60. doi: 10.1084/jem.20070657
27. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE, et al. Oligoclonal CD8 $^{+}$  T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):1108-15. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04147
28. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, et

- al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*. 2013 Jul;62(1):126-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689
29. Shebeko VI, Rodionov YuYa. Angiotensin II and the "danger signals" for the immune system. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2007;(2):76-83. (In Russ.)
30. Ji Q, Cheng G, Ma N, Huang Y, Lin Y, Zhou Q, et al. Circulating Th1, Th2, and Th17 levels in hypertensive patients. *Dis Markers*. 2017;2017:7146290. doi: 10.1155/2017/7146290
31. Mirhafez SR, Mohebbati M, Feiz Disfani M, Saberi Karimian M, Ebrahimi M, Avan A, et al. An imbalance in serum concentrations of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Sep;8(9):614-23. doi: 10.1016/j.jash.2014.05.007
32. Abais-Battad JM, Rudemiller NP, Mattson DL. Mechanisms of T-cell activation and pathways of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Sep;24(5):470-4. doi: 10.1097/MNH.0000000000000146
33. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013 Apr;496(7446):518-22. doi: 10.1038/nature11868
34. Liu Z, Zhao Y, Wei F, Ye L, Lu F, Zhang H, et al. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014 Mar;233(1):291-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.004
35. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012 Jan;59(1):136-44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328
36. Mian MO, Barhoumi T, Briet M, Paradis P, Schiffrin EL. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016 Jan;34(1):97-108. doi: 10.1097/HJH.0000000000000761
37. Amador CA, Barrientos V, Peña J, Herrada AA, González M, Valdés S, et al. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):797-803. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02883
38. Khamis RY, Hughes AD, Caga-Anan M, Chang CL, Boyle JJ, Kojima C, et al. High serum immunoglobulin G and M levels predict freedom from adverse cardiovascular events in hypertension: a nested case-control substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:372-380. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.06.012
39. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep H, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2015 Nov;66(5):1023-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05779
40. Zhang J, Patel MB, Griffiths R, Mao A, Song YS, Karlovich NS, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2014 Dec;64(6):1275-81. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03863
41. Shinetova LE, Omar A, Elubaeva L, Akparova AY, Bersimbaev RI. Cytokines and arterial hypertension. *Vestn KazNMU*. 2017;(1):264-8. (In Russ.)
42. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battad JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Sep;311(3):F555-61. doi: 10.1152/ajprenal.00594.2015
43. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015 Mar;116(6):1022-33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
44. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*. 2007 Sep;59(3):251-87.
45. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, Karlovich NS, Wu M, McDonough AA, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron. *Cell Metab*. 2016 Feb;23(2):360-8. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.013
46. Vázquez-Oliva G, Fernández-Real JM, Zamora A, Vilaseca M, Badimón L. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005 Jun;19(6):457-62.
47. Luther JM, Gainer JV, Murphey LJ, Yu C, Vaughan DE, Morrow JD, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2006 Dec;48(6):1050-7.
48. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):500-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094
49. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, Budzyn K, Osmenda G, Skiba D, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J*. 2016 May;30(5):1987-99. doi: 10.1096/fj.201500088R
50. Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW, Wallace K, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Mar;130(6):409-19. doi: 10.1042/CS20150702

Submitted 05.04.2019

Accepted 25.07.2019

**Сведения об авторах:**

Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Счастливенко А.И. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Прокошина Н.Р. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

*Vykhrystenka L.R. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Schastlivenko A.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Prakoshyna N.R. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru – Счастливенко Андрей Иванович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy. E-mail: andrei.schastlivenko@mail.ru – Andrei I. Schastlivenko.